

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



# O Papel da Hialuronidase nas Aplicações de Ácido Hialurónico

- Revisão Narrativa -

Inês Maria Silva Luís

Orientadora:

Professora Doutora Virgínia Carvalho Santos

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2021

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



# O Papel da Hialuronidase nas Aplicações de Ácido Hialurónico

- Revisão Narrativa -

Inês Maria Silva Luís

Orientadora:

Professora Doutora Virgínia Carvalho Santos

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2021



## Agradecimentos

Ao meu maior aliado e cúmplice Tiago que sempre me ajudou, motivou e sobretudo acreditou em mim, como eu não acredito, sendo o meu porto de abrigo todos os dias destes 5 anos.

Aos meus pais Vítor e Cinda pelo incentivo e carinho de uma vida que permitiram construir a pessoa que sou, assim como o meu percurso profissional e académico. À minha querida irmã Joana e cunhado Marco por me terem proporcionado o melhor incentivo à persistência, o meu Quico, obrigado pelo apoio e distração em momentos essenciais deste percurso. Aos meus sogros Pedro e Trindade e cunhada Sofia por aceitarem e apoiarem esta minha decisão. A toda a minha família que sempre esteve indiretamente presente para me apoiar.

À minha amiga e parceira desta luta Marisa, por ser a melhor dupla, sempre presente e disponível para ajudar, incentivar e aturar os meus devaneios e loucuras. Os pacientes vão sentir falta da “*Team Oeste*”. Às amigas dentistas, que levo no coração para a vida, Joana (a persistência em pessoa), Sofia e Mariana pela entreajuda e pelos momentos incríveis que me proporcionaram nestes últimos anos.

À família que escolhi, os meus amigos. Minhas furcas Zaida e Silvana, aos amigos de infância Joana, Anita e restante turma pela omnipresença e motivação constantes.

À minha orientadora Professora Doutora Virgínia Carvalho Santos pela orientação, disponibilidade, partilha de conhecimento e por ser um exemplo de resiliência.

A todos os professores, funcionários e restantes colegas da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa.

Ao Dr. Cassis e Sónia pelo apoio incondicional e fulcral durante a minha vida profissional e sobretudo nos últimos 5 anos. À minha querida Juliana e Marta pela amizade e carinho e a toda a família Oralplan.



## Resumo

**Introdução:** Os preenchedores de ácido hialurónico injetável apresentam um bom perfil de segurança amplificando a sua utilização na área da harmonização para gestão do processo de envelhecimento facial. Esta crescente utilização aumenta a necessidade de um protocolo para gestão dos efeitos adversos deste tipo de preenchedores. A enzima hialuronidase parece ter um papel relevante na resolução dos efeitos adversos associadas à aplicação deste preenchedor.

**Objetivos:** Avaliar o papel, vantagens e desvantagens da utilização da enzima hialuronidase na reversão do ácido hialurónico utilizado em tratamentos de harmonização facial.

**Metodologia:** Pesquisa no *Pubmed* dos últimos 15 anos com as seguintes palavras chave “hyaluronic acid”, “hyaluronic acid filler”, “applications”, “lower face”, “necrosis”, “Tyndall”, “nodules”, “complications”, “facial”, “degradation”, “hyaluronidase”, “intrinsic”, “aesthetics”, “facial harmonization”, “facial aging”, “indications”, com conector “AND”. Após pesquisa foram selecionadas 57 publicações de interesse para a realização desta revisão narrativa.

**Resultados:** A injeção com preenchedores de ácido hialurónico é um procedimento seguro e que proporciona alta satisfação do paciente. É importante o diagnóstico em caso de complicações associadas. A hialuronidase apresenta várias vantagens e pode ser utilizada para tratamento em caso sobrecorreção ou reação alérgica ao ácido hialurónico apesar de ser ainda um procedimento *off-label*. A quantidade de hialuronidase necessária para o efeito pode ser calculada com uma fórmula ajustada à quantidade de ácido hialurónico aplicado, em vez de seguir uma dosagem absoluta.

**Conclusões:** As hialuronidasas são, em caso de necessidade, uma opção vantajosa e segura de degradação e reversão do efeito do HA injetável aplicado em tratamentos de harmonização facial, exibindo raros efeitos adversos. A literatura disponível ainda não possibilita um protocolo uniformizado de utilização destas enzimas, no entanto, é unânime em relação à sua aplicabilidade na gestão dos efeitos adversos associados aos tratamentos de harmonização com ácido hialurónico.

**Palavras-Chave:** “Ácido Hialurónico”, “Hialuronidase”, “Harmonização Facial”, “Degradação ácido hialurónico”.



## Abstract

**Introduction:** Injectable hyaluronic acid fillers have a good safety profile, amplifying their use in procedures to manage the facial aging process. Its use increases the need of a protocol to face the adverse effects of this fillers. Hyaluronidase seems to play a relevant role in the control of the adverse effects associated with the hyaluronic acid.

**Objectives:** Evaluate the role, advantages and disadvantages of using hyaluronidase in the reversal of hyaluronic acid used in facial harmonization.

**Objectives:** Evaluate the role, advantages and disadvantages of using the hyaluronidase enzyme to reverse hyaluronic acid fillers used in facial harmonizing treatments.

**Methodology:** A research was carried out in *Pubmed* of the last 15 years with the following keywords “hyaluronic acid”, “hyaluronic acid filler”, “applications”, “lower face”, “necrosis”, “Tyndall”, “nodules”, “complications”, “facial”, “degradation”, “hyaluronidase”, “intrinsic”, “aesthetics”, “facial harmonization”, “facial aging”, “indications”, with the conector “AND”.

After the research, 57 publications of interest were selected for this narrative review.

**Results:** The use of hyaluronic acid fillers is safe and provides high patient satisfaction. Diagnosis is important in case of associated complications. Hyaluronidase has several advantages and is appropriate in case of overcorrection or allergic reaction to hyaluronic acid, although it is still an off-label procedure. The amount needed for this purpose can be calculated with a formula adjusted to the volume of hyaluronic acid injected, rather than following an absolute dosage.

**Conclusions:** Hyaluronidases are, in case of need, an advantageous and safe option to reverse the effect of injectable HA applied in facial harmonization treatments, exhibiting rare adverse effects. The available literature does not allow yet a standardized protocol for the use of this enzymes, however, it is unanimous in relation to its applicability to management adverse effects associated with harmonizing treatments with hyaluronic acid.

**Keywords:** “Hyaluronic acid”, “hyaluronidase”, “hyaluronic acid degradation”, “facial harmonization”





## Índice

<i>Agradecimentos</i> .....	<i>iii</i>
<i>Resumo</i> .....	<i>v</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>vii</i>
<i>Índice de figuras e tabelas</i> .....	<i>xi</i>
<i>Lista de Abreviaturas</i> .....	<i>xiii</i>
1. Introdução .....	1
2. Objetivos.....	3
3. Metodologia .....	4
4. Resultados .....	5
4.1 Ácido hialurónico .....	5
4.1.1 Função biológica, classificação e tipos de ácido hialurónico.....	5
4.1.2 Classificação.....	6
4.1.3 Origem.....	6
4.1.4 Concentração total de HA (mg / mL) .....	6
4.1.5 Reticulação .....	6
4.1.6 Dureza do gel/fluidez e tamanho médio das partículas (reologia - módulo G') .....	7
4.1.7 Coesividade (preenchedor mono ou bifásico) .....	7
4.1.8 Anestésico incorporado na formulação.....	8
4.1.9 Tipos comerciais mais comuns de preenchedores de ácido hialurónico.....	8
4.1.10 Utilização de ácido hialurónico na harmonização facial.....	9
4.1.11 Indicações e contraindicações da utilização de ácido hialurónico na harmonização facial.....	9
4.1.12 Efeitos adversos e complicações da utilização de ácido hialurónico na harmonização facial.....	10
4.1.13 Diagnóstico de complicações decorrentes de aplicação de ácido hialurónico - Sinais e sintomas de alerta.....	11
4.2 Processo de degradação do Ácido Hialurónico.....	12
4.3 Hialuronidase.....	13
4.3.1 Tipos de hialuronidasas.....	13

4.3.2	Aplicações terapêuticas da hialuronidase.....	14
4.3.3	Diluição .....	15
4.3.4	Protocolo de administração de hialuronidase no âmbito da harmonização facial 16	
4.3.5	Efeitos adversos/complicações da utilização de hialuronidase .....	17
4.3.6	Interações medicamentosas .....	18
4.3.7	Follow-up após administração.....	18
4.3.8	Legislação e consentimentos .....	18
5.	Análise Crítica.....	20
6.	Conclusões .....	23
7.	Referências Bibliográficas .....	24

## Índice de figuras e tabelas

<b>Figura 1</b> - Estrutura química do HA, formada pela repetição de unidades dissacarídicas de N-acetilglucosamina e ácido glucorónico. ....	5
<b>Figura 2</b> - Efeito de degradação da HYA sobre os preenchedores de HA. A injeção de HYA resulta numa rápida degradação da complexa rede de preenchedores de HA em fragmentos. ....	13
<b>Tabela 1</b> - Propriedades físicas de alguns preenchedores dérmicos de ácido hialurónico. ....	8



## **Lista de Abreviaturas**

HA - ácido hialurónico

HYA - hialuronidase

G - gauge ou calibre da agulha

UI - unidades HYA por frasco

## 1. Introdução

O envelhecimento caracteriza-se por um conjunto de alterações fisiológicas inevitáveis e multifatoriais devido à perda progressiva da capacidade de adaptação do organismo em relação ao tempo vivido, alterando a aparência do rosto humano. A anatomia da face é um processo dinâmico. Na juventude o rosto é descrito como um triângulo invertido de vértice inferior, o que se traduz num terço médio bem definido. Durante o processo de envelhecimento, surgem modificações na estrutura facial que afetam as proporções da mesma e que alteram os contornos pela perda de volume e ptose dos tecidos. Surge uma inversão do triângulo da juventude com consequente “quadralização” da face, isto é, uma face com predomínio da sua região inferior. <sup>(1,2)</sup>

Todos os indivíduos envelhecem de uma maneira semelhante, mas com taxas de evolução e características diferentes influenciados pelas características individuais intrínsecas e extrínsecas. <sup>(3,4)</sup> O envelhecimento facial intrínseco culmina em mudanças subtis de volume que surgem lentamente, década após década, influenciados por fatores como a remodelação e reabsorção óssea do maciço facial, a redistribuição e atrofia dos compartimentos de gordura, que alteram a posição dos tecidos moles, a atrofia da pele, ou mesmo, e não menos importante pelas alterações ósseas decorrentes da perda ou desgaste dentário. <sup>(1,3,4)</sup> Já os fatores extrínsecos como a exposição ao sol, ao fumo, aos poluentes, o consumo de álcool ou a má nutrição resultam sobretudo em alterações cutâneas da pele e podem acelerar e/ou intensificar o processo de envelhecimento. <sup>(1,3,4)</sup> Aos meios intrínseco e extrínseco alia-se a ação muscular dos movimentos faciais. A forma como usamos os músculos através de movimentos ou expressões recorrentes, mesmo em tenra idade, sugerem a posição onde as rugas fixas provavelmente vão surgir. Estas rugas começam a manifestar-se à medida que acontece o desprendimento da inserção entre a pele e os tecidos moles, perdendo-se o volume com o passar do tempo, podendo tornarem-se estáticas se a pele estiver danificada por fatores extrínsecos, perdendo a capacidade de resistir aos movimentos recorrentes. <sup>(1-5)</sup> Alguns sinais clínicos do processo de envelhecimento são alterações de pigmentação, alteração da superfície da pele com aumento das linhas e rugas, flacidez descendente dos tecidos moles, perda de volume dos lábios e rugas periorais, inversão das comissuras labiais, flacidez das pálpebras, olheiras e o surgimento de telangiectasias (finos vasos capilares, vermelhos ou acastanhados). <sup>(5,6)</sup> Estes processos estão histologicamente associados ao estreitamento da epiderme, atrofia dérmica, perda de elasticidade e alterações actínicas com perda do colagénio dérmico. <sup>(5,6)</sup>

O envelhecimento da face tem sido alvo de grande atenção durante as últimas décadas e tem motivado a crescente procura por procedimentos de harmonização facial, para reversão deste processo e mitigação dos seus sinais faciais.<sup>(1,3,5)</sup> Diversos procedimentos invasivos e não invasivos surgiram para reduzir os sinais de envelhecimento. De, entre eles, podemos destacar a aplicação de preenchedores dérmicos com ácido hialurônico, bioestimuladores ou aplicações de toxina botulínica.<sup>(1,3)</sup>

De forma a compreender a aplicabilidade dos preenchedores dérmicos com HA é necessária uma revisão das suas características e termos básicos.<sup>(7)</sup> São, cada vez mais, utilizados pelos profissionais por permitirem obter resultados muito satisfatórios no âmbito da harmonização facial e por apresentarem um bom perfil de segurança.<sup>(8-10)</sup> O HA é especificamente injetado nos sulcos da pele e rugas profundas para levantar e remodelar a face, devido às suas características únicas, que mimetizam os componentes naturais encontrados nas células do nosso organismo.<sup>(11)</sup> A sua ampla utilização deve-se às suas grandes vantagens de degradabilidade (preenchedor reversível), biocompatibilidade, propriedades higroscópicas e, finalmente, a disponibilidade de um antídoto específico, a hialuronidase.<sup>(4,12)</sup>

Com a crescente utilização de preenchedores com HA, surgiu proporcionalmente um aumento da necessidade de reversibilidade do efeito deste produto, em certos casos. A sua reversão é importante em caso de insatisfação do paciente, aumento não intencional ou excessivo (sobrecorreção ou volumização excessiva) e em caso de ocorrência de reações adversas.<sup>(4,11)</sup>

A HYA enquadra-se neste contexto, como a enzima capaz de dissolver o HA injetável nos tecidos, sendo propósito desta revisão avaliar qual o papel desta enzima como aliada dos profissionais que aplicam preenchedores de HA no âmbito da harmonização facial. Torna-se, portanto, essencial analisar as características, as aplicações terapêuticas, os protocolos de administração e os cuidados a ter na utilização da HYA, como dissolvente do ácido hialurônico injetado.



## **2. Objetivos**

Os objetivos desta revisão narrativa são avaliar o papel, vantagens e desvantagens da utilização da enzima hialuronidase na reversão do ácido hialurônico, utilizado em tratamentos de harmonização facial.

### **3. Metodologia**

Para responder aos objetivos propostos nesta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica realizada na base de dados primária *MEDLINE*, através do motor de busca *Pubmed* de Outubro de 2020 até Março de 2021.

#### **Estratégia de Pesquisa e recolha de dados**

A pesquisa realizada foi limitada aos últimos 15 anos com as seguintes palavras chave “hyaluronic acid”, “hyaluronic acid filler”, “applications”, “lower face”, “necrosis”, “Tyndall”, “nodules”, “complications”, “facial”, “degradation”, “hyaluronidase”, “intrinsic”, “aesthetics”, “facial harmonization”, “facial aging”, “indications”, com conector “AND” combinadas em várias estratégias de pesquisa.

A pesquisa foi restrita a livros e documentos, ensaios clínicos controlados (CCT), meta-análises, ensaios clínicos randomizados (RCT), revisões da literatura, revisões sistemáticas, estudos em humanos, de língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram ainda utilizados artigos referidos na bibliografia dos estudos incluídos.

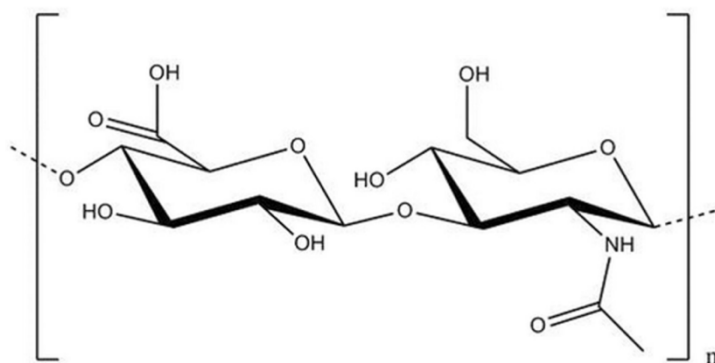
Após a pesquisa foram seleccionadas 57 publicações de interesse para a realização desta revisão narrativa.

## 4. Resultados

### 4.1 Ácido hialurônico

#### 4.1.1 Função biológica, classificação e tipos de ácido hialurônico

Ácido Hialurônico ou hialuronano, por definição, é um glicosaminoglicano com elevado peso molecular (102-104 kDa) que consiste em unidades dissacarídicas não sulfatadas de repetição regular de ácido glucurônico e N-acetilglucosamina de elevada estabilidade.<sup>(4,8,9,13)</sup>



**Figura 1** - Estrutura química do HA, formada pela repetição de unidades dissacarídicas de N-acetilglucosamina e ácido glucurônico.<sup>(16)</sup>

Este ácido é um componente essencial e abundante da matriz extracelular de todos os tecidos animais, presente como componente do humor vítreo, da cartilagem, das fâscias e do cordão umbilical, entre outros.<sup>(9)</sup> O HA desempenha um papel na regulação de vários processos biológicos e na manutenção da homeostase. Devido à natural abundância deste biopolímero, à sua biodegradabilidade e biocompatibilidade, é possível a sua utilização numa versatilidade de tratamentos de doenças em humanos e animais.<sup>(5)</sup> É utilizado como coadjuvante de tratamentos de cicatrização e regeneração de tecidos, em tratamentos de imunomodulação, em tratamentos antiproliferativos e anticancerígenos e, ainda, em tratamentos de anti-envelhecimento e reparação da pele.<sup>(5,8,9,11,14)</sup>

A estrutura do HA é altamente hidrofílica, isto é, exibe uma notável capacidade de atrair e reter cerca de 1.000 vezes o seu peso em água, o que aumenta o volume ocupado pelo ácido, face à sua massa.<sup>(8,11)</sup> Quando a água é “atraída” para a matriz de HA, cria uma pressão de dilatação ou preenchimento, que permite ao complexo de HA resistir às forças compressivas. Este aspeto é, especialmente importante, quando se pretende utilizar o HA como volumizador facial, confirmando a aplicabilidade do HA como volumizador no tratamento de alguns dos sinais de envelhecimento.<sup>(4,8,11,15)</sup>

Outra particularidade do HA é, não exibir especificidade de tecido ou espécie, facto crucial e importante para minimizar qualquer efeito adverso, tais como reacções imunológicas potenciais ou rejeição. Os primeiros investigadores, Karl Meyer e o seu colega John Palmer, que descobriram e isolaram este componente remontam ao ano de 1934. A sua primeira aplicação biomédica de HA ocorreu no final do ano de 1950, quando foi utilizado para uma substituição do humor vítreo durante uma cirurgia ocular. <sup>(16)</sup> O primeiro relato da utilização do HA para controlar e direccionar a regeneração e o aumento do volume tecidual, foi no ano de 1989 por Balazs, que constatou a biocompatibilidade desta classe de compostos e a falta de imunogenicidade. <sup>(11,16-19)</sup>

#### **4.1.2 Classificação**

Os tipos de HA variam consoante a sua origem, a concentração total de HA, o tamanho das partículas do HA, a reticulação, a dureza do gel/fluidez e tamanho das partículas de HA, a sua coesividade e, ainda, pela incorporação ou não de anestésico na sua formulação. São estas diferentes especificidades dos ácidos hialurónicos que justificam as suas diferentes aplicabilidades clínicas, como hidratantes, preenchedores ou mesmo volumizadores. <sup>(5)</sup>

#### **4.1.3 Origem**

Os preenchedores de HA podem ter como origem uma fonte animal ou não animal. A fonte animal de HA deriva do isolamento e purificação de HA em cristas de galo. Os preenchedores de origem não animal (*NASHA - nonanimal stabilized hyaluronic acid*) são produzidos pela fermentação laboratorial da bactéria *Streptococcus*. <sup>(9,20)</sup>

#### **4.1.4 Concentração total de HA (mg / mL)**

A concentração total de HA, refere-se à medida de HA insolúvel e solúvel num produto. A forma solúvel ou líquida do HA é absorvida muito rapidamente e é adicionada a alguns produtos para melhorar a lubrificação, hidratação e o fluxo através da agulha. A porção insolúvel do gel é a que persiste na pele após a injeção e a que contribui para o seu efeito clínico preenchedor ou volumizador. As propriedades físicas de um polímero como o HA podem ser difíceis de comparar porque não são calculadas ao mesmo tempo sob as mesmas condições. <sup>(8,9)</sup>

#### **4.1.5 Reticulação**

Por ser extremamente solúvel em água o HA liga-se potentemente à mesma nos tecidos, criando o seu efeito de volume. No entanto, esta forma aquosa de HA é metabolizada em

dióxido de carbono e água ao longo de apenas alguns dias. Por esta razão, o HA deve ser estabilizado ou reticulado, para que a sua aplicação possa resultar num efeito cosmético de longa duração e desta forma sobreviver à rápida degradação na pele. Este processo de estabilização é conseguido por reticulação do HA, isto é, pelo aumento do número de ligações cruzadas entre as suas cadeias. <sup>(21)</sup> Atualmente, podemos encontrar 4 diferentes produtos químicos de reticulação, o éter diglicidílico de butanodiol (BDDE), a divinilsulfona (DVS), biscarbodiimida (BCDI), o 1,2,7,8-diepoxioctano (DEO) e o PEG (poly-ethylene-glycol). <sup>(4,5,9,22,23)</sup>

#### **4.1.6 Dureza do gel/fluidez e tamanho médio das partículas (reologia - módulo $G'$ )**

A reologia é o ramo da ciência que descreve a consistência e as propriedades de fluxo de um líquido ou gel. Esta característica pode ser influenciada pela dureza do gel, tamanho da partícula, grau de reticulação (quanto mais um HA é reticulado, mais resiste à deformação e, portanto, mais o módulo  $G'$  aumenta) e concentração de HA. A dureza do gel, ou  $G'$ , é a medida de quanto este se desloca, com base no grau de tensão que lhe é aplicado. Este fenómeno deve-se à elasticidade e capacidade de reversão à forma inicial, permitindo assim que resista à deformação. <sup>(8,9)</sup> Produtos com elevado  $G'$  são géis firmes que requerem mais pressão na seringa para serem injetados e como resistem à deformação, são utilizados para conferir volumização ao rosto. Os géis firmes podem causar maior rutura do tecido quando injetados, o que pode levar a um aumento do desconforto e edema quando comparados com produtos com um  $G'$  mais baixo. Produtos com baixo  $G'$  são géis mais fluidos e requerem menor pressão na seringa para serem injetados, tornando-se mais macios sob a pele. Estes géis mais fluidos são indicados para áreas de pele mais finas e menos elásticas, como a região periorbital e os lábios. <sup>(8,9,22)</sup>

O tamanho da partícula de HA também influencia a reologia do produto. Produtos com partículas maiores requerem uma agulha com um orifício maior para injeção e são indicados para preenchimento de áreas com rugas profundas e criação de maior volume. Produtos com partículas menores podem ser aplicados com uma agulha de diâmetro menor, e estão indicados para rugas moderadas e em áreas mais superficiais e de pele mais fina, como lábios e região periorbitária. <sup>(5,8,9,24)</sup>

#### **4.1.7 Coesividade (preenchedor mono ou bifásico)**

A coesão do gel é definida pelas forças de adesão interna ou atratividade de todas as suas unidades entre si. A adesão interna depende da concentração de HA e da reticulação do

gel. A coesividade representa assim, a resistência às forças de compressão/alongamento no plano vertical após injeção do produto. Esta reflete o efeito de volumização dos tecidos e define a projeção vertical inicial do preenchedor. Esta propriedade é importante pois quando o gel é aplicado nos tecidos faciais será constantemente submetido a forças de compressão extrínseca (por exemplo, a cara sobre a almofada) ou intrínsecas (por exemplo, a tensão da pele). Preenchedores não coesos ou bifásicos de HA, como o Restylane® contêm uma variedade de tamanhos de microesferas diferentes, enquanto os preenchedores coesivos ou monofásicos de HA, como o Juvederm® contêm microesferas homogêneas. <sup>(4,11)</sup> Um produto com baixa coesividade tenderá a perder a sua projeção mais facilmente do que um produto com alta coesividade, que irá resistir melhor às forças de compressão e manter o seu efeito volumizador. Esta propriedade afeta também a modelagem do produto imediatamente após a injeção, e é inversamente proporcional à sua maleabilidade. Quanto menos coeso for um produto, mais maleável será. <sup>(8)</sup>

#### 4.1.8 Anestésico incorporado na formulação

Para minimizar o desconforto e a dor aquando da aplicação dos preenchedores de HA, sobretudo em zonas como o lábio superior e as regiões periféricas, alguns fabricantes introduzem lidocaína na formulação dos géis. <sup>(11,25)</sup>

#### 4.1.9 Tipos comerciais mais comuns de preenchedores de ácido hialurónico

**Tabela 1** - Propriedades físicas de alguns preenchedores dérmicos de ácido hialurónico. <sup>(8,9)</sup>

Designação comercial	Concentração total HA (mg/mL)	% ligações cruzadas (reticulação)	Rácio fluidez	Concentração gel HA (mg/ml)	Módulo G'	Tamanho médio partículas ( $\mu\text{m}$ )	Anestésico incluído
Hylaform®	5.5	12	98/2	5.4	140-220	500	Não
Hylaform Plus®	5.5	12	98/2	5.4	140-220	700	Não
Prevelle Silk®	5.5	12	98/2	5.4	230-260	350	Sim
Restylane Fynesse e SubQ®	20	<1	75/25	15	660	300	Não
Perlane®	20	<1	75/25	15	588	650	Não
Jyvederm Ultra®	24	6	90/10	17.3	170	-	Não
Juvederm Ultra Plus®	24	8	90/10	17.3	200	-	Não
Eleveess®	28	N/A	100/10	28	329	200	Sim

#### **4.1.10 Utilização de ácido hialurónico na harmonização facial**

O HA é encontrado entre as fibras de colagénio e elastina e ajuda a suportá-las e a dar-lhes sustentação. Com o envelhecimento e a glicação das proteínas, a rede de fibras de colagénio e elastina quebra-se e a matriz dérmica fica desorganizada e sem sustentação. O resultado é o aparecimento de rímulas ou rugas sob a forma de linhas ou depressões. <sup>(9,11,15)</sup>

As vantagens do HA tem-no tornado um dos ingredientes mais importantes nos produtos cosméticos e nutricosméticos, em especial os produtos com propriedades hidratantes, protetoras da pele e anti-envelhecimento. Uma das principais capacidades do HA é repor a hidratação da pele, resultando numa pele mais macia, lisa, radiante e hidratada o que pode atenuar a formação de rugas ou mesmo reduzir a profundidade das já existentes. O HA promove também a regeneração celular e estimula a produção de colagénio. <sup>(16)</sup>

O tratamento não cirúrgico com preenchedores dérmicos injetáveis como o HA pode substituir procedimentos cirúrgicos e funcionar como coadjuvante de tratamentos dentários de reabilitação, permitindo remodelar e reestruturar os terços médio e/ou inferior da face de forma eficaz e segura, conjugando a estética dentária com a macroestética do terço inferior da face. <sup>(26)</sup> Mesmo em pacientes mais jovens, podem ser feitas correções de tecidos moles em assimetrias esqueléticas, como a projeção do mento em pacientes retrognatas mandibulares ou reconstrução labial superior em pacientes com classe III esquelética mandibular. <sup>(2,27-29)</sup> Preenchedores com HA podem, ainda, ser utilizados como aliados de tratamentos ortodônticos, permitindo corrigir a exposição gengival excessiva, mostrando resultados viáveis, duradouros e seguros. <sup>(2,26,28)</sup>

Para pacientes que pretendem um tratamento mais permanente, como a colocação de uma prótese para projeção do mento, por exemplo, os preenchimentos com HA podem ser também utilizados numa fase inicial para prever como ficará o resultado, permitindo mostrar ao paciente os efeitos do mesmo, evitando desta forma um tratamento mais invasivo caso o paciente não fique satisfeito com o resultado. <sup>(5)</sup>

#### **4.1.11 Indicações e contraindicações da utilização de ácido hialurónico na harmonização facial**

As injeções de gel de HA são utilizadas para hidratação e/ou preenchimento de rugas da face, aumento de partes moles e correção de vários tipos de defeitos, como cicatrizes e lipoatrofia facial. Para a maioria dos pacientes, a permanência do HA injetado tem a duração de cerca de 6 meses, embora ocorram pequenas variações dependendo das características do produto injetado, da anatomia e das características individuais. <sup>(20)</sup> A utilização de HA está

contraindicada em pacientes com alergia a algum dos componentes da formulação e em locais com inflamação ou infecção ativa.<sup>(5)</sup>

#### **4.1.12 Efeitos adversos e complicações da utilização de ácido hialurónico na harmonização facial**

Os principais efeitos adversos das aplicações de HA podem ser agrupados de duas formas, em efeitos não alérgicos, relacionados com o procedimento ou técnica inadequada de aplicação (causas iatrogénicas relacionadas com o profissional) ou em reações alérgicas ao produto.<sup>(4,18,25,30)</sup>

As complicações locais, não alérgicas, nos locais de injeção são frequentes e incluem dor, hematomas e edema transitório, sobrecorreção, formação de nódulos/granulomas, a injeção num plano incorreto do tecido, efeito de *Tyndall* (uma descoloração azulada causada pela injeção muito superficial de HA), edema da pálpebra inferior após aumento lacrimal e granulomas. Estas complicações desaparecem normalmente em poucos dias e geralmente não têm indicação para tratamento.<sup>(9,15,25,31)</sup> Reações não alérgicas adicionais incomuns que foram descritas subsequentemente a injeções de HA na pele, incluem a reativação de herpes, infeções bacterianas (bactérias podem ser introduzidas durante a injeção)<sup>(32)</sup>, abscesso asséptico, escleromixedema generalizado, sarcoidose cicatricial, necrose tecidual (uma das mais sérias) e padrão livedóide após embolização arterial accidental.<sup>(4,18,20,25)</sup>

O efeito anticoagulante do HA, que tem uma semelhança estrutural com a heparina, leva a que a colocação muito superficial do preenchedor de HA ou uma distribuição desigual do produto injetado, possam originar nódulos visíveis na pele (ou possíveis granulomas), potenciando uma das complicações associadas à técnica inadequada.<sup>(4,18,20,25)</sup>

Alguma dor durante e após a injeção é comum e pode ser evitada com anestesia tópica e/ou por bloqueio anestésico, administrados antes de injetar o preenchedor. Para áreas menores pode aplicar-se anestésico tópico, cerca de 20 a 40 minutos antes da injeção do preenchedor. Áreas maiores podem beneficiar do bloqueio do nervo infraorbitário ou mentoniano com lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000, para minimizar o desconforto. O grau de dor está relacionado com o tamanho da agulha, o local da injeção, o tipo de preenchedor, o volume aplicado e o limiar de dor do paciente.<sup>(25)</sup>

Reações alérgicas podem surgir com os preenchedores de origem animal, se o paciente for sensível às proteínas aviárias residuais que podem existir nestes produtos. Relativamente aos HA de origem não animal, podem conter traços de proteínas bacterianas e não devem ser usados em pacientes com hipersensibilidade conhecida a bactérias estreptocócicas ou gram-



positivas. <sup>(20,33)</sup> Alguns casos de hipersensibilidade, podem ser causados por impurezas do processo de fermentação bacteriana, como DNA contaminado e não pelo próprio HA. <sup>(20,33)</sup> Os pacientes que manifestem este tipo de reações podem ser tratados com aplicação de compressas frias para arrefecimento da área tratada em caso de inchaço ou edema, por vezes combinados com corticoides, massagem local, antibióticos orais, injeção intralesional de HYA ou laser. Reações granulomatosas verdadeiras reportadas são raras e têm, por norma, resolução espontânea. Quando tal não acontece pode recorrer-se à injeção de corticoides ou excisão cirúrgica das lesões. <sup>(4,6,24,30,33)</sup>

Apesar dos possíveis efeitos descritos anteriormente, o HA exhibe um perfil de segurança bastante elevado, sendo considerado atóxico, apresentando poucos relatos de sensibilização. É ainda biodegradável, portanto, pode à partida ser usado com segurança em todos os tipos de pele, com baixo risco de reações alérgicas. São muitos os estudos que comprovam a sua eficácia e segurança, bem como a tolerabilidade pelos pacientes. <sup>(5,11,20,25,31)</sup>

A aplicação de HA como preenchedor não tem indicação para realização de teste cutâneo de pré-injeção. <sup>(14,30)</sup> A sua utilização permite resultados reprodutíveis, mais duradouros e não permanentes quando comparado com outros preenchedores, como o colagénio. A utilização de preenchedores de HA proporciona aos médicos e pacientes um resultado duradouro, sem os riscos associados aos preenchimentos permanentes e o seu uso pode ser repetido, conforme necessário, para manter um resultado satisfatório e atender às necessidades de tratamento em evolução. <sup>(14,30)</sup>

#### **4.1.13 Diagnóstico de complicações decorrentes de aplicação de ácido hialurónico - Sinais e sintomas de alerta**

O profissional deve ficar atento ao surgimento de uma área com descoloração esbranquiçada, violácea ou reticulada, sendo estes, possíveis sinais de necrose, quando aplicado o HA. De forma a evitar esta complicação, o HA deve ser injetado lentamente, realizando sempre que necessário, aspiração prévia, de modo a impedir a injeção intravascular. Dor significativa imediatamente após a injeção pode significar embolização arterial. Caso a dor surja numa fase mais tardia da injeção, pode sinalizar uma complicação, como abscesso, infeção por ativação de biofilme ou reação alérgica, e deve ser avaliada imediatamente. <sup>(4,25,34,35)</sup>

Para evitar aglomerações ou excesso de produto deve ser realizada uma técnica de punção seriada, considerando a utilização de agulhas com G de menor calibre e massajando as zonas de aplicação concomitantemente à sua aplicação. <sup>(5)</sup> É importante ter presente que agulhas menores são mais propensas a entrar no lúmen de um vaso pequeno vaso e causar um evento

intravascular. Isto acontece especialmente ao utilizar agulhas pequenas para tratamentos de volumização profunda (vasos maiores são normalmente encontrados em estruturas anatomicamente mais profundas). As agulhas de calibre maior tendem a “empurrar” as artérias para fora do caminho ou cortá-las lateralmente (causando hematomas significativos), em vez de penetrar no lúmen. <sup>(25,36,37)</sup>

É indispensável que o profissional injetor esteja familiarizado com a anatomia da pele, com as profundidades de aplicação de cada produto e com as áreas de risco da face, com maior risco de complicações vasculares (região glabellar, artéria supratroclear; a região nasociliar, artéria nasal dorsal; as artérias temporais; o sulco nasolabial superior e a goteira lacrimal, artéria angular; ou a artéria facial), de forma a evitar possíveis complicações. Se um paciente apresentar um nódulo indolor após uma injeção HA, o profissional deve tranquilizá-lo e informar que provavelmente desaparecerá, aconselhá-lo a aguardar entre 1 a 2 semanas, recomendando uma massagem modeladora na zona (explicar técnica ao paciente), e mantendo o contacto com o mesmo. Caso seja um paciente mais ansioso pode ser necessário ver o paciente com maior regularidade de forma a controlar as expectativas e a tranquilizá-lo. <sup>(2,4,6,18,25,30,37,38)</sup>

#### **4.2 Processo de degradação do Ácido Hialurónico**

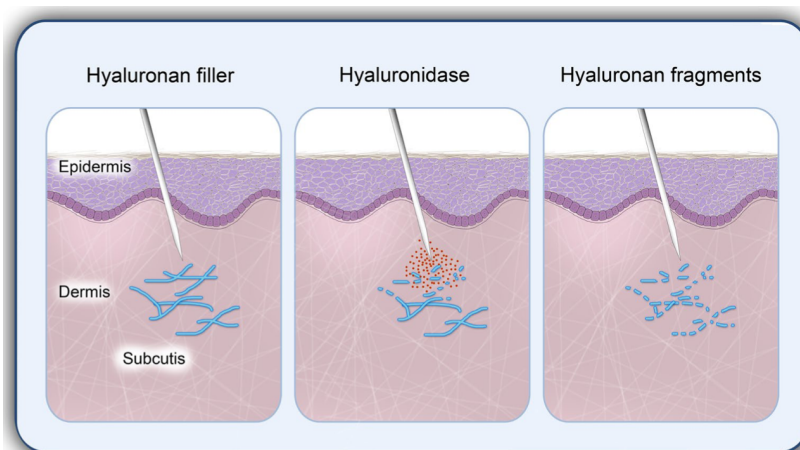
O HA intrínseco, ou seja, presente no tecido nativo, tem uma semivida de menos de 3 dias e diminui com a idade, levando à redução da hidratação dérmica e ao surgimento de rugas. É essencial, no desafio de desenvolvimento de novos preenchedores dérmicos faciais aumentar a durabilidade do polímero para uma maior persistência clínica. <sup>(8,14)</sup> A degradação do HA intrínseco dos tecidos humanos é realizada por via térmica, pela ação de radicais livres e pelas hialuronidases intrínsecas específicas. Pensa-se que, provavelmente, sejam os mesmos mecanismos responsáveis pela eliminação dos géis de HA injetáveis. <sup>(39)</sup>

O HA exógeno é também rapidamente eliminado pelo sistema linfático e degradado no fígado em dióxido de carbono e água. Sem a reticulação, a semivida do HA exógeno no tecido é de apenas 1 a 2 dias. Os fabricantes tiveram, portanto, de modificar as propriedades físicas e químicas para permitir resultados duradouros após a sua aplicação. <sup>(14)</sup> Dependendo da concentração de HA, da reticulação, da área tratada e da técnica de injeção, a vida útil do produto pode variar entre 6 a 18 meses. A persistência clínica e as características dos preenchedores dérmicos à base de HA podem, como já foi referido anteriormente, ser influenciadas pelas suas propriedades físicas como o aumento do peso molecular e do grau de reticulação do polímero, que são estratégias comprovadas para melhorar a resistência mecânica e estender os tempos de degradação. Objetivamente, a duração da ação de um produto é difícil

de avaliar pois depende ainda de fatores, como tipo de pele, idade e estilo de vida do paciente. (4,5,8)

### 4.3 Hialuronidase

O HA é degradado em fragmentos menores por ação de hialuronidasas que hidrolisam os dissacáridos que constituem o HA. Estas enzimas funcionam como endoglicosidasas, clivam as ligações glicosídicas do HA induzindo a despolimerização do mesmo, reduzindo desta forma a sua alta viscosidade e ação lubrificante. A HYA diminui a viscosidade intercelular e aumenta temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos. O seu papel fisiológico é visível na estimulação da angiogénese pela desfragmentação do HA, promovendo a cicatrização fibrótica de feridas em adultos, podendo ser considerada um agente regulador da homeostase e metabolismo do HA. (4,7,40-42)



**Figura 2** - Efeito de degradação da HYA sobre os preenchedores de HA. A injeção de HYA resulta numa rápida degradação da complexa rede de preenchedores de HA em fragmentos. (41)

A utilização de HYA tem diversas aplicações, como coadjuvantes na disseminação de medicamentos, anestésicos locais ou imunoglobulinas, sendo o controlo e/ou reversão de complicações associadas à utilização de preenchedores dérmicos com HA o *gold standard* de aplicação desta enzima. (4,7,36,37,40,41,43)

#### 4.3.1 Tipos de hialuronidasas

As formulações comerciais de hialuronidasas incluem HYA de testículos bovinos (Hylase Dessau® e Amphadase®), HYA testicular ovina purificada (Vitraxe®) e também HYA humana recombinante (ENHANZE® e Hylenex®). A atividade da enzima está correlacionada com a concentração de proteína HYA ativa (UI) por proteína total (mg), e é de

aproximadamente 500-700 UI/mg para HYA não processada, de origem animal, aproximadamente 18.000 UI/ mg para a de origem animal preparada farmaceuticamente e derivada, e sensivelmente 120.000 UI/mg para HYA humana recombinante. (4,39,41,44,45)

As hialuronidases humanas recombinantes têm um peso molecular de 61 kDa e são produzidas por células geneticamente modificadas de ovário de hamster chinês, que contêm um ADN plasmídeo que codifica PH20. Subsequentemente, o rHuPH20 é purificado de impurezas não hialuronidase e patógenos potenciais durante as etapas de processamento, resultando numa pureza de quase 99%, reduzindo significativamente o risco de reações imunogénicas, quando comparado com as preparações bovinas. As HYA recombinantes têm um tempo de semivida inferior a 30 minutos e por isso uma ação curta. São utilizadas em associação com imunoglobulinas para tratamento de síndromes de deficiência ou para terapia de reidratação subcutânea. (4,8,46,47)

Consoante as propriedades enzimáticas e a forma de divisão do HA, as hialuronidases podem ser classificadas em três grupos principais: a hialuronoglucosaminidase, a hialuronato glicano-hidrolase e a hialuronato liase. As hialuronidases humanas são todas  $\beta$ , 1-4 endoglucosaminidases que clivam as ligações  $\beta$ -N-acetil-hexosamina-glicosídicas do hialuronano e podem ser classificadas de acordo com sua atividade dependente do pH. As hialuronidases ácidas são ativadas num pH entre 3 a 4 e incluem HIAL1, HIAL2, HIAL3 e HIAL4, a PH20 é considerada uma HYA neutra e é ativa entre pH de 5 a 8. (4)

#### **4.3.2 Aplicações terapêuticas da hialuronidase**

Os efeitos de degradação do HA na matriz extracelular, verificados pelo seu efeito intensificador da difusão da HYA em venenos de cobra, foram inicialmente utilizados para aumentar a cinética de difusão de substâncias aplicadas intra ou subcutaneamente (aplicada simultaneamente com anestésicos locais e outras drogas injetáveis). Tem aplicação em várias áreas como a oftalmologia, sendo utilizada em anestesia peribulbar e vitreólise ou outras aplicações como a aceleração da reabsorção de medicamentos tóxicos infiltrados, como Vimblastina e Etoposido ou em casos de extravasamento durante a terapia citostática intravenosa. (4,31,43,48)

A injeção intralesional de HYA é o tratamento de escolha para reversão das reações de hipersensibilidade ou sobrecorreção ao HA, portanto é aconselhado que profissionais que utilizem HA como preenchedor dérmico facial, conheçam e tenham disponível HYA para reverter a sua acção se necessário. (20,39,41,45,48) Produtos com maior número de ligações cruzadas

entre moléculas de HA e maior concentração de HA, demoram mais tempo para se dissolverem quando comparados com os de partículas menores ou menor concentração de HA. <sup>(4,7,22)</sup>

A injeção de HYA pode não apenas corrigir as sobrecorreções inestéticas, mas também pode reverter o edema crónico ou a oclusão vascular accidental após as injeções de HA e, assim, prevenir a necrose ou eventual cicatriz atrófica da pele ou cegueira dependendo da zona de aplicação. Em caso de necrose tecidual após aplicação de HA, a HYA deve ser injetada de imediato na área afetada, idealmente em menos de 4 horas e preferencialmente até às 24H após a injeção do HA. <sup>(4,7,41)</sup>

### 4.3.3 Diluição

O protocolo de diluição de HYA depende da necessidade de ação (necrose por HA, reversão sobrecorreção de HA), da localização, da técnica de injeção, da quantidade e tipo de reticulação da injeção anterior de preenchedor dérmico de HA. A sua diluição pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{volume injetado (ml)} = \frac{\text{nº de unidades}}{\text{Número de unidades total x volume de diluente (ml)}} \quad (49)$$

No caso da HYA da marca Hylase Dessau® a indicação é diluir 150 UI de HYA em 1.0 mL de solução salina (0,9% NaCl). A sua aplicação deve ser gradual com aplicação de pequenos volumes. Por norma a primeira recomendação é a utilização de 30 UI, depois, são planeadas sessões para observação e determinação da necessidade de nova aplicação. <sup>(15,41,45,47,50,51)</sup> As concentrações mais baixas de HYA são tão eficazes como as mais altas e uma boa estimativa seria de 20 UI de HYA para cada 4 a 6 mg de HA. <sup>(22)</sup> As unidades podem ainda ser recomendadas consoante a área de aplicação do HA, geralmente, 15-30 UI de hialuronidase são recomendadas para a pele nasal perioral, 30 UI para a área periorbital, 10-15 UI para a área infraorbitária e para a pálpebra inferior 1,5 UI são normalmente suficientes para uma sobrecorreção. <sup>(40,41,49)</sup>

Para aplicação em casos de sobrecorreção de HA, o volume aplicado de HYA não deve exceder o volume estimado da sobrecorreção, para evitar a degradação completa do efeito do aumento de HA. Idealmente, neste casos, a HYA deve ser injetada gradualmente em pequenos volumes e, quando necessário, em múltiplas sessões para atingir a extensão desejada de correção. <sup>(31,39)</sup> A utilização de HYA deve ser cuidadosa, para evitar a hidrólise excessiva do HA, o que clinicamente poderia levar a um aspeto atrófico e depressivo, mantendo em mente

que a HYA pode preferencialmente, degradar o HA natural do corpo em vez do preenchedor estranho de HA que foi injetado e reticulado especificamente para evitar sua degradação natural.<sup>(36)</sup> Portanto o profissional que faz preenchimentos com HA deve conhecer o protocolo de aplicação de HYA também.<sup>(52)</sup> Apesar de não haver evidências de benefícios adicionais, alguns profissionais adicionam lidocaína à HYA diluída, para facilitar a vasodilatação.<sup>(31,39)</sup>

#### **4.3.4 Protocolo de administração de hialuronidase no âmbito da harmonização facial**

A eficácia da HYA para a reversão de preenchedores com HA foi formalmente demonstrada num ensaio clínico randomizado e controlado conduzido por *Vartanian et al.* em 2005.<sup>(53)</sup> Para tratar a sobrecorreção com HA, aplicações num plano superficial ou reações inflamatórias, a HYA deve ser administrada na pele e tecido subcutâneo por infiltração direta da massa visível ou palpável de HA. A massagem é recomendada para misturar mecanicamente a enzima com o HA e promover a degradação do preenchimento. Em caso de obstrução vascular por HA, no local ou remota, teoricamente, a enzima deve ser administrada diretamente no vaso ocluído (a probabilidade de injetar a mesma artéria novamente é muito baixa).<sup>(4,18,39,49)</sup> A administração deve ser precisa e limitada à área afetada.<sup>(49)</sup>

Em caso de necrose local iminente, recomenda-se a injeção de uma quantidade significativa de HYA na área de necrose a cada 3 a 4 cm na área em isquemia, seguida de massagem. Caso não se observem melhorias dentro de 60 minutos, 3 a 4 ciclos de injeção adicionais devem ser realizados. Pode ser necessária a prescrição concomitante de analgésicos para controlo da dor.<sup>(38,39)</sup> É importante evitar o subtratamento, quando se trata de necrose, porque pode ter consequências muito significativas no tecido cutâneo regional, como crostas e cicatrizes significativas. No entanto por ser uma situação urgente é mais importante “inundar” a área com enzima HYA suficiente para tentar quebrar as ligações ou dissolver parte do produto o mais rápido possível. Estudos em animais mostraram benefícios de uma aplicação precoce de HYA em casos de necrose (dentro das primeiras 4 horas após aplicação de HA) em relação às áreas necróticas quando comparadas com aplicação retardada de HYA (24 horas após aplicação de HA) ou mesmo controlos não tratados.<sup>(4,35,38)</sup>

*Vartanian A.* 2005, analisou a utilidade da HYA para reversão de sobrecorreção de HA de origem não animal (NASHA) obtendo resultados com a injeção de uma pequena dose de HYA, equivalente a 5 a 10 UI (0,1-0,2 mL do fármaco a 50 UI / mL), concluindo que a utilização de uma dose inicial menor também pode eliminar a probabilidade de uma reação alérgica. O autor refere que as injeções repetidas podem ser administradas em intervalos de 2 semanas, se

indicado, e em caso de doses maiores pode ser recomendada a realização de um pré-teste cutâneo antes de injeção na área facial. <sup>(15,31,53,54)</sup>

Soluções recentes de HYA devem ser aplicadas num período entre 6 a 12 horas pois perdem a viscosidade rapidamente, reduzindo a atividade quando mantidas à temperatura ambiente. <sup>(39,41,43,49)</sup>

#### **4.3.5 Efeitos adversos/complicações da utilização de hialuronidase**

Os efeitos adversos deste medicamento são incomuns, sendo as reações locais no local da injeção relatadas com mais frequência. <sup>(7)</sup> Menos de 0,1% dos pacientes que receberam HYA relataram urticária ou angioedema. Não há reações anafiláticas relatadas após injeções subepidérmicas. <sup>(7,19,31,39,43,46)</sup> As reações de hipersensibilidade sistêmica graves secundárias a injeções de preenchimentos de HA são ainda mais raras do que os efeitos colaterais locais. <sup>(15,39,40)</sup> Para determinar se o paciente é alérgico à HYA, o pré-teste cutâneo deve ser realizado quando possível (injeção de 3 unidades de HYA injetadas por via intradérmica), sobretudo no caso particular da utilização de HYA do tipo animal. Uma reação positiva revela uma pápula e prurido local que surge dentro de 5 minutos após a administração e persiste durante 20 a 30 minutos (a vasodilatação transitória no local do teste não é uma reação positiva). Alguns autores também recomendam a realização deste teste preliminar para a utilização de HYA humana recombinante para garantir que não haja reação de hipersensibilidade aos seus componentes. Uma reação de hipersensibilidade positiva à HYA ou a qualquer componente da formulação é contraindicação para a sua utilização. <sup>(20,46,52)</sup> De salientar que pacientes com alergia à HYA apresentaram teste cutâneo ou intradérmico positivo para hipersensibilidade tipo I (conhecidas como reações imediatas, acontecem na anafilaxia, asma alérgica e eczema). <sup>(19,55)</sup>

A HYA é um, dos pelo menos oito componentes biologicamente ativos no veneno de abelha, portanto, a sua utilização em pacientes com histórico de alergia a picadas de abelha exige precaução. <sup>(31,44,49,53)</sup> Em situações em que a injeção urgente de HYA é necessária nestes pacientes, os riscos e benefícios de não realizar um teste cutâneo devem ser avaliados. <sup>(19,39)</sup> A HYA não deve ser usada para reduzir o edema de picadas ou para aumentar a absorção de dopamina ou drogas  $\alpha$ -agonistas. Não deve ser injetada na área circundante a uma área infetada ou inflamada, devido ao potencial de disseminação de uma infecção localizada. Pacientes com patologia ocular maligna também são considerados uma contraindicação para o uso de HYA. <sup>(43)</sup>

#### 4.3.6 Interações medicamentosas

A furosemida, a epinefrina, os benzodiazepínicos, a heparina e a fenitoína foram considerados incompatíveis com a HYA enquanto os salicilatos, a cortisona, os estrogénios, as hormonas adrenocorticotrópicas e anti-histamínicos, parecem tornar os tecidos parcialmente resistentes à ação enzimática da HYA. A hialuronidase pertence à categoria de gravidez C. (7,39,43,44,53)

#### 4.3.7 Follow-up após administração

Devido à sua farmacocinética a injeção subcutânea de HYA atua imediatamente e dura entre 24 e 48 horas (a restauração da barreira dérmica de um humano adulto removida por injeção de HYA intradérmica está incompleta em 24 horas e totalmente restaurada às 48 horas). A taxa de difusão é proporcional à quantidade de HYA administrada. (41,43,49,51,56) Após a administração de HYA, o paciente deve ser observado por um período de 60 minutos para garantir que não ocorram reações adversas. (49) Em caso de necrose o *follow-up* deve ser diário e devem procurar-se sinais de melhora ou quaisquer outros sinais de oclusão ou necrose, podendo em caso de subsistência de dor associar-se uma terapia analgésica. Caso não haja melhora deve repetir-se a aplicação de HYA e controlar-se até reversão dos efeitos. É necessário assegurar também, que não há infecção secundária associada, avaliando o paciente o mais celeremente possível. (38,49,52)

#### 4.3.8 Legislação e consentimentos

As hialuronidasas são categorizadas na União Europeia para as seguintes indicações: terapia coadjuvante na administração subcutânea de drogas, aumento da penetração de um anestésico local, promoção da reabsorção do meio de contraste em urologia, e para promoção da reabsorção de hematomas subcutâneos. (48) As preparações de HYA disponíveis na Europa são a Hylase Dessau® (150, 300 ou 1500 UI, de origem bovina), a Desinfiltral® (1500 UI, de origem ovina) e Re-ductonidasa® (1500 UI, de origem bovina). (7,45,49,56)

A administração de HYA para reversão de preenchedores de HA é considerada ainda *off-label*. Deve ser obtido o consentimento informado do paciente e as prescrições relacionadas (especificando a indicação) devem ser registadas no processo do paciente. (7,31,48,49) O consentimento informado que descreve os procedimentos, as suas implicações e os cuidados normais de pós-injeção deve ser revisto com o paciente antes do procedimento de aplicação de qualquer preenchedor e pode ser reavaliado pelo profissional após o tratamento. (14) A obtenção do consentimento do paciente antes, da injeção de qualquer preenchedor facial garante que os



pacientes estejam cientes das alternativas, complicações potenciais e permite uma discussão clara sobre as expectativas após as injeções. <sup>(25,49)</sup>

## 5. Análise Crítica

A injeção com preenchedores de ácido hialurônico é um procedimento seguro e que proporciona alta satisfação do paciente. Esta família de produtos é biodegradável, biocompatível e oferece a vantagem de ter uma enzima reversora específica, a hialuronidase. Pela crescente utilização de preenchedores de HA na harmonização facial surgem na literatura científica mais relatos acerca da gestão de complicações associadas a estes preenchedores, evidenciando a ação da HYA e despertando para a importância do conhecimento do seu funcionamento e aplicações clínicas. <sup>(5,11,20,25)</sup>

Vários autores relatam que o tratamento das complicações da utilização de preenchedores com HA começa com o diagnóstico do evento e deve continuar com alguma das seguintes opções de tratamento adaptada à situação: a aplicação de gelo associado a massagem modeladora, associação de analgésico (em caso de dor), antibióticos orais (em casos de suspeita de infecção bacteriana), injeção intralesional de HYA, tratamento a laser e, em casos raros e mais complexos, excisão cirúrgica. <sup>(18,25,33,38,56)</sup>

Existem uma vasta gama de preenchimentos com HA que variam consideravelmente no que diz respeito à concentração de HA, à força necessária para a injeção, ao tamanho da partícula e às propriedades reológicas. Estas variações resultam da tecnologia usada para criar cada produto, que por sua vez influenciam a sua estrutura molecular e desempenho clínico. Os profissionais têm dificuldade na seleção do preenchedor adequado pois os fabricantes não divulgam todas as informações específicas sobre as propriedades reológicas do mesmo. Esta situação condiciona o profissional a depender das indicações recomendadas pelo fabricante para eleger o melhor preenchedor, assim como o tipo de HYA que mais se adequa para reverter o efeito de cada preenchedor. <sup>(8,37)</sup>

As diferenças na sensibilidade específica dos produtos à degradação enzimática pela HYA não afetam apenas o tempo de permanência do preenchedor dérmico no tecido, mas também a velocidade com que este é dissolvido numa situação de emergência, como a oclusão intravascular. Poucos estudos tentaram comparar a sensibilidade de diferentes géis de HA à HYA. Os que o fizeram concluem que apresentam diferenças quanto à sensibilidade a esta enzima, sendo aconselhada a utilização de doses maiores da enzima para preenchedores mais resistentes (maior dureza), principalmente em situações de emergência. <sup>(39)</sup> A literatura ainda não é unânime sugerindo doses amplamente divergentes. Alguns autores recomendam injetar a quantidade necessária de HYA calculada em relação à dose de HA aplicado para obter o efeito desejado, em vez de seguir uma dosagem absoluta. <sup>(36,41,49)</sup>

Como a maioria das HYA médicas são produzidas com compostos de testículos bovinos, ovinos e caprinos, estas proteínas podem provocar alguma reação de hipersensibilidade e é recomendada sempre que possível, a realização de um pré-teste cutâneo preliminar à sua aplicação. <sup>(19,31,36,41,43)</sup> Quanto ao tratamento de complicações não emergenciais associadas a aplicação de HA, como a volumização excessiva ou sobrecorreção, a aplicação num plano superficial ou reações inflamatórias, o pré-teste cutâneo pode nestas situações ser considerado opcional. Se a necessidade de injeção de enzima for urgente, como em oclusões vasculares, não é realizado usualmente pelas circunstâncias, nenhum teste previamente à aplicação. Nestas circunstâncias, é aconselhável a disponibilidade de adrenalina no consultório para utilização em caso de emergência. <sup>(4,39)</sup> Os efeitos adversos da HYA são ainda assim incomuns e as reações locais no sítio da injeção são, pouco frequentemente, relatadas. <sup>(19)</sup>

Os resultados da literatura ainda não permitem sugerir um único método para resolução das complicações com preenchedores de HA <sup>(18,25,33,38,56)</sup> e embora o tratamento com HYA seja eficaz, os resultados são por vezes imprevisíveis e transitórios. Na literatura publicada, a dose e o intervalo de injeção de HYA diferem entre as publicações e não existe um protocolo padronizado. Apesar de ainda *off-label*, um dos usos mais comuns da HYA descritos na literatura encontrada é no tratamento da sobrecorreção de HA. <sup>(10,56)</sup>

É muito importante que o profissional que realize tratamento de harmonização facial conheça a anatomia facial assim como o processo de envelhecimento. Um bom exame clínico e uma boa avaliação anatómica (avaliação visual em posição estática e em movimento e avaliação manual por palpação), um plano de tratamento estético apropriado e que contemple as prioridades de tratamento de cada paciente, facilitará a seleção do produto e técnica mais adequada. É essencial que sejam feitas explicações detalhadas ao paciente em relação aos prós e contras antes de cada tratamento, permitindo também uma adequada gestão de expectativas. <sup>(2,4,38,57)</sup>

Deve ser sempre documentada, antes de qualquer procedimento de harmonização facial, uma história médica detalhada de cada paciente (anamnese) que inclua a medicação tomada pelo paciente, alergias e histórico de complicações de cicatrização. A documentação deve incluir também um registo fotográfico antes e após os procedimentos. O profissional deve conhecer e estar treinado para a técnica de injeção, identificando corretamente qual a profundidade a que deve ser aplicado o preenchedor. <sup>(2,6,18,25,37)</sup> Muitas complicações podem ser evitadas com uma técnica de injeção cuidadosa ou, em caso de necessidade, revertidas pela injeção de HYA. <sup>(5)</sup>

Da pesquisa realizada para elaboração desta revisão, evidencia-se a escassez de estudos à cerca da aplicação da enzima HYA como reversora do efeito do HA, quando aplicada em tratamentos de harmonização facial. Este facto pode dever-se à não validação desta modalidade terapêutica para esse efeito de tratamento. Por outro lado, é positiva a variedade de autores que já consideram a sua utilização para esse efeito, evidenciando o interesse desta temática.

## 6. Conclusões

As hialuronidases são um instrumento extremamente eficaz de degradação e reversão do efeito do HA e devem ser uma opção vantajosa de tratamento para o profissional que utiliza preenchedores de HA, demonstrando ter um importante papel, tanto na gestão dos resultados alcançados como para evitar complicações graves e volumização excessiva. É de extrema importância o reconhecimento imediato dos sinais de complicação após a injeção do preenchedor de HA, assim como do protocolo de utilização de HYA, pois a intervenção e o tratamento precoces podem otimizar o resultado final. Os efeitos adversos da utilização de HYA são incomuns, assim como as reações locais no sítio da injeção são pouco frequentes, mostrando que os benefícios superam os riscos da sua utilização, sobretudo em casos de reação alérgica ao HA ou necrose tecidual.

A utilização de HA na área da harmonização permite ao profissional, proporcionar ao paciente, um tratamento reversível (por ser biodegradável) devendo ser considerado uma substância segura, pois os efeitos adversos causados pela sua utilização, é na maior parte das vezes, apenas inestético. A experiência do profissional é fundamental para obter os melhores resultados possíveis. É ainda fundamental o conhecimento da anatomia facial e preenchedores adequados para cada situação clínica, de forma a minimizar o risco de complicações decorrentes das injeções com preenchedores faciais.

São necessários mais estudos prospetivos que permitam definir um protocolo universal de aplicação de HYA. Mais estudos poderão ainda documentar a aplicabilidade de utilização de HA como agente de harmonização facial aliado a tratamentos dentários.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Kaur M, Garg R, Singla S. Analysis of facial soft tissue changes with aging and their effects on facial morphology: A forensic perspective. *Sciences, Egyptian Journal of Forensic*. 2015; 5(2):46-56.
2. Braz A, Eduardo C. Reshaping the Lower Face Using Injectable Fillers. *Indian Journal of Plastic Surgery*. 2020; 53(02):207-218.
3. Coimbra DD, Uribe NC, De Oliveira BS. “Quadralização facial” no processo do envelhecimento. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. ; v. 6, n. 1, p. 65-71, 2.
4. Labrou N. *Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications*. Springer. 2019.
5. Carruthers J, Glogau R, Blitzler A. Advances in Facial Rejuvenation: Botulinum Toxin Type A, Hyaluronic Acid Dermal Fillers, and Combination Therapies?-Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008; 121(SUPPLEMENT):5S-30S.
6. Sattler G, Gout U. *Guia Ilustrado para preenchimentos injetáveis*. 1st ed. Santos R, editor.: Quintessence Editora; 2017.
7. Balassiano L, Bravo B. Hialuronidase: A necessity for any dermatologist applying injectable hyaluronic acid. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2014 January; 6(4): 338-343.
8. Lee W, Hwang S, Oh W, Kim C, Lee J, Yang E. Practical Guidelines for Hyaluronic Acid Soft-Tissue Filler Use in Facial Rejuvenation. *Dermatologic Surgery*. 2020; 46(1):41-49.
9. Beasley K, Weiss M, Weiss R. Hyaluronic Acid Fillers: A Comprehensive Review. *Facial Plastic Surgery*. 2009; 25(02):086-094.
10. Cohen B, Bashey S, Wysong A. The Use of Hyaluronidase in Cosmetic Dermatology: A Review of the Literature. *J Clin Investigat Dermatol*. 2015 Dezembro; 3(2).
11. Bukhari S, Roswandi N, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, *et al*. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018; 120:1682-1695.
12. Christensen L. Host Tissue Interaction, Fate, and Risks of Degradable and Nondegradable Gel Fillers. *Dermatologic Surgery*. 2009; 35(Supplement 2):1612-1619.

13. Alberts B, Johnson A, Lewis J, *et al.* The molecular biology of the cell. Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. Science G, editor. New York; 2002.
14. Rohrich R, Ghavami A, Crosby M. The Role of Hyaluronic Acid Fillers (Restylane) in Facial Cosmetic Surgery: Review and Technical Considerations. Plastic and Reconstructive Surgery. 2007; 20(Supplement):41S-54S.
15. Hirsch RJ, Narurkar V, Carruthers J. Management of injected hyaluronic acid induced Tyndall effects. Lasers Surg. Med. 2006; 38: 202.
16. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. Acta Biomaterialia. 2013; 9(7):7081-7092.
17. Balazs EA, Delinger JL. Clinical uses of hyaluronan. Ciba Found Symp. 1989; 143:265.
18. Park T, Seo S, Kim J, Chang C. Clinical experience with Hyaluronic acid-filler complications. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2011; 64(7):892-896.
19. Kim M, Youn S, Na C, Shin B. Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection. Journal of Cosmetic and Laser Therapy. 2015; 17(5):283-285.
20. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann U. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011; 64(1):1-34.
21. Tezel A, Frederickson G. The science of hyaluronic acid dermal fillers. Journal of cosmetic and Laser Therapy. 2008; 10(1):35-42.
22. Juhász M, Levin M, Marmur E. The Kinetics of Reversible Hyaluronic Acid Filler Injection Treated With Hyaluronidase. Dermatologic Surgery. 2017; 43(6):841-847.
23. Zerbinati N, Lotti T, Monticelli D, Rauso R, González-Isaza P, D'Este E, *et al.* In Vitro Evaluation of the Biosafety of Hyaluronic Acid PEG Cross-Linked with Micromolecules of Calcium Hydroxyapatite in Low Concentration. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2018; 6(1):15-19.
24. Sclafani S, Fagien A. Treatment of Injectable Soft Tissue Filler Complications. Dermatologic Surgery. 2009; 35:1672-1680.
25. Winslow C. The Management of Dermal Filler Complications. Facial Plastic Surgery. 2009; 25(02):124-128.

26. Dastoor S, Misch C, Wang H. Dermal Fillers for Soft Tissue Augmentation. *Journal of Oral Implantology*. 2007; 33(4):191-204.
27. Tan M, Kontis T. Midface Volumization with Injectable Fillers. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2015; 23(2):233-242.
28. Diaspro A, Cavallini M, Piersini P, Sito G. Gummy Smile Treatment: Proposal for a Novel Corrective Technique and a Review of the Literature. *Aesthetic Surgery Journal*. 2018; 38(12):1330-1338.
29. Williams L, Kidwai S, Mehta K, Kamel G, Tepper O, Rosenberg J. Nonsurgical Rhinoplasty: A Systematic Review of Technique, Outcomes, and Complications. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2020; 146(1):41-51.
30. Niamtu J. Complications in Fillers and Botox. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2009; 21(1):13.
31. Hirsch R, Brody H, Carruthers J. Hyaluronidase in the office: A necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2007; 9(3):182-185.
32. Christensen L. Normal and Pathologic Tissue Reactions to Soft Tissue Gel Fillers. *Dermatologic Surgery*. 2007; 33:S168-S175.
33. Pinheiro M, Bagatin E, Hassun K, Talarico S. Adverse effect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2005; 4(3):184-186.
34. Narins R, Coleman W, Glogau R. Recommendations and Treatment Options for Nodules and Other Filler Complications. *Dermatologic Surgery*. 2009; 35(Supplement 2):1667-1671.
35. Kim D, Yoon E, Ji Y, Park S, Lee B, Dhong E. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2011; 64(12):1590-1595.
36. DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part 2: Vascular Complications. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014; 34(4):584-600.
37. Smith K. Escholarship.org. [Online].; 2008 [cited 2021 Abril 14. Available from: HYPERLINK "https://escholarship.org/uc/item/25v7q60x" <https://escholarship.org/uc/item/25v7q60x>



38. Cohen J, Biesman B, Dayan S, DeLorenzi C. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesthet Surg Journal*. 2015; 35:844–9.
39. Landau M. Hyaluronidase Caveats in Treating Filler Complications. *Dermatologic Surgery*. 2015; 41(Supplement 1):S347-S353.
40. Kim H, Kwon S, Whang K, Lee J, Park Y, Lee S. The duration of hyaluronidase and optimal timing of hyaluronic acid (HA) filler reinjection after hyaluronidase injection. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2017; 20(1):52-57.
41. Buhren B, Schrumpf H, Hoff N, Bölke E, Hilton S, Gerber P. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *European Journal of Medical Research*. 2016; 21(1).
42. Girish K, Kemparaiu K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *Life Sciences*. 2007; 80(21):1921-1943.
43. Brody H. Use of Hyaluronidase in the Treatment of Granulomatous Hyaluronic Acid Reactions or Unwanted Hyaluronic Acid Misplacement. *Dermatologic Surgery*. 2005; 31(8):893-897.
44. Lee A, Grummer S, Kriegel D, Marmur E. Hyaluronidase. *Dermatologic Surgery*. 2010; 36(7):1071-1077.
45. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Edrmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2009; 8(4):317-323.
46. Pierre A, Levy P. Hyaluronidase offers an efficacious treatment for inaesthetic hyaluronic acid overcorrection. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2007; 6(3):159-162.
47. Silverstein SM, Greenbaum S, Stern R. Hyaluronidase in ophthalmology. *J Appl Res*. 2012; 12(1):1–13.
48. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, Vamenti L. The Role of Hyaluronidase in the Treatment of Complications From Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Aesthetic Surgery Journal*. 2013 Novembro; Volume 33 - Pages 1167–1174(Issue 8).
49. King M, Convery C, Davies E. This month's guideline: The Use of Hyaluronidase in Aesthetic Practice (v2.4). *J Clin Aesthet Dermatology*. 2018 Epub Junho; 11(6):E61-E68.
50. Gutowski K. Hyaluronic Acid Fillers. *Clinics in Plastic Surgery*. 2016; 43(3):489-496.

51. Hwang E, Song Y. Quantitative Correlation Between Hyaluronic Acid Filler and Hyaluronidase. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017; 28(3):838-841.
52. Neri SRNG, Addor FAS, Parade MB, Schalka S. The use of hialuronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. *Surg Cosmet Dermatol*. 2013; 5(4):364-6, 2013.
53. Vartanian A, Frankel A, Rubin M. Injected Hyaluronidase Reduces Restylane-Mediated Cutaneous Augmentation. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2005; 7(4):231-237.
54. Alam J, Dover J. Management of Complications and Sequelae with Temporary Injectable Fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007; 120(Supplement):98S-105S.
55. Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N. *Essentials of Clinical Immunology*. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014.
56. Almeida A, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G, *et al*. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: Latin American expert panel consensus recommendations. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017; 9(3).
57. Kelly P. Injectable Success: From Fillers to Botox®. *Facial Plastic Surgery*. 2007; 23(1):007-018.